2

ZEITSCHRIFT

für

PHYSIOLOGISCHE CHEMIE

unter Mitwirkung von

Prof. E. BAUMANN in Freiburg, Prof. GÄHTGENS in Giessen, Prof. O. HAMMARSTEN in Upsala, Prof. HÜFNER in Tübingen, Prof. HUPPERT in Prag, Prof. JAFFE in Königsberg, Prof. E. LUDWIG in Wien, Prof. E. SALKOWSKI in Berlin und Prof. E. SCHULZE in Zürich

herausgegeben von

F. HOPPE-SEYLER,

Professor der physiologischen Chemie an der Universität Strassburg.

Ueber das Verhalten einiger schwefelhaltiger Verbindungen im Stoffwechsel.

Von

William J. Smith.

SEPARAT-ABDRUCK

aus

Band XVII, Heft 5.

(Ausgegeben am 17. Januar 1893.)



STRASSBURG

VERLAG VON KARL J. TRÜBNER.

1893.

XVII. BAND, FÜNFTES HEFT.

Inhalt.

Für das nächste Heft sind eingegangen:

Garcia, A. Ueber Ptomaine, welche bei der Fäulniss von Fleisch und Pankreas entstehen.

Araki, T. Ueber β-Oxybuttersäure.

Panormoff, A. Ueber den Zucker in den Muskeln.

Von der Zeitschrift für physiologische Chemie erscheint, ehe nicht eine Erweiterung sich als dringend nöthig erweist, jährlich ein Band zu 6 Heften, jedes zu ungefähr 5 Bogen und zwar möglichst pünktlich nach je 2 Monaten ein Heft. Die in dieser Zeitschrift zu publicirenden Arbeiten werden, wenn nicht der grosse Umfang derselben es unthunlich erscheinen lässt, streng in der Reihenfolge, in welcher sie der Redaction oder dem Verleger zugehen, aufgenommen, das Datum des Einlaufs wird bezeichnet und beim Schluss jedes Heftes die noch nicht zur Publication gelangten aber eingegangenen Arbeiten angegeben. Bereits in anderen Zeitschriften veröffentlichte Arbeiten sowie Referate über bereits publicirte Arbeiten werden nicht aufgenommen.

Das Honorar beträgt für den Druckbogen 25 Mk. Von jeder Arbeit werden dem Verfasser 25 Separat-Abdrücke gratis geliefert.



Ueber das Verhalten einiger schwefelhaltiger Verbindungen im Stoffwechsel.

Von

William J. Smith.

(Der Redaction zugegangen am 11. November 1892.)

In früheren Mittheilungen wurde gezeigt[1]), dass das Sulfonal durch den Stoffwechsel zum weitaus grössten Theil in eine leicht lösliche schwefelhaltige organische Verbindung, wahrscheinlich Aethylsulfosäure, umgewandelt wird, während eine Bildung von Schwefelsäure aus dem dem Organismus zugeführten Sulfonal überhaupt nicht, jedenfalls nicht in nachweisbarer Menge, stattfindet[2]).

Da über das Verhalten anderer schwefelhaltiger Stoffe im thierischen Organismus bis jetzt nur wenige Erfahrungen vorliegen und diese Frage im Hinblick auf die verschiedenartigen schwefelhaltigen Verbindungen des normalen Harnes, deren Natur bis jetzt noch wenig aufgeklärt ist, ein gewisses Interesse beansprucht, habe ich einige Versuche mit verschiedenen schwefelhaltigen Körpern in dieser Richtung angestellt, über welche im Folgenden berichtet wird.

Zu allen Versuchen diente ein Hund, welcher Monate lang vorher und während der Versuchsdauer täglich 1 Pfund

[1]) W. J. Smith, therapeut. Monatshefte 1888, November.

[2]) Jolles (Pharmac. Post 1891, No. 21) beobachtete bei Sulfonalintoxication eine vermehrte Ausscheidung der Schwefelsäure beim Menschen. Da die hierbei auftretenden weitgehenden Störungen des Stoffwechsels die Ausscheidung der Schwefelsäure an sich erheblich beeinflussen können, bleibt es wohl dahingestellt, ob in dem von Jolles untersuchten Falle eine vermehrte Schwefelsäureausscheidung durch den Schwefelgehalt des Sulfonals bedingt worden ist. Meine an Thieren angestellten Beobachtungen sprechen durchaus gegen diese Annahme.

Hundebisquit und 1 Liter Wasser erhielt. Das Gewicht des Hundes betrug rund 25 Pfund und blieb während der Versuchsdauer nahezu constant.

Bei den einzelnen Versuchen wurde immer die Ausscheidung von 3 Normaltagen mit dem nach Eingabe eines bestimmten Stoffes gesammelten Harn von gleichfalls 3 Tagen verglichen. Der Schwefelgehalt der mit oder nach dem Futter eingegebenen Substanzen war immer ein so grosser, dass die geringen täglichen Schwankungen der Schwefelausscheidung dagegen nicht in Betracht kommen können.

1. Aethylmercaptol des Acetons

$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} \Big> C \Big< \begin{matrix} SC_2H_5 \\ SC_2H_5 \end{matrix}$$

Das Aethylmercaptol des Acetons dient bekanntlich zur Herstellung des Sulfonals, in welches es durch Oxydation übergeführt wird. Da das Mercaptol sehr leicht oxydirbar ist, war anzunehmen, dass es im Organismus auch diese Umwandlung erfahre, und wie Sulfonal auf denselben einwirken werde. Der Versuch zeigte indessen, dass zwar ein kleiner Theil des Mercaptols zu Sulfonal oxydirt wird, dagegen die Wirkung des Mercaptols von der des Sulfonals gänzlich verschieden ist. Während 2—3 gr. Sulfonal auf mittelgrosse Hunde schon eine starke Wirkung hervorrufen, ist das Mercaptol in mehr als doppelt so grosser Menge ganz wirkungslos. Sicher wirkt es nicht schlafmachend; auch der bei Hunden nach Sulfonaleingabe immer eintretende rauschartige Zustand wird durch das Mercaptol nicht hervorgerufen.

Es liegt also hier die Thatsache vor, dass ein leicht oxydirbarer Körper, das Mercaptol, ganz wirkungslos ist, während sein Oxydationsprodukt, das Sulfonal, gerade bei Hunden eine äusserst charakteristische Reihe von Erscheinungen bedingt, und in beiden Fällen können die Endprodukte der Umwandlung beider Verbindungen durch den Stoffwechsel nicht von verschiedener Art sein. Daraus geht hervor, dass die Wirkung des Sulfonals selbst, was auch Kast besonders

betont hat, wesentlich durch die schwere Angreifbarkeit seines Moleculs bedingt wird.

Das Mercaptol wird wegen seines unangenehmen Geruches von Hunden leicht wieder erbrochen. In den Fällen, wo Gaben von 6 gr. von den Thieren behalten wurden, trat keine andere Wirkung ein, als ein bald vorübergehender Speichelfluss. Die Thiere rochen längere Zeit nach dem Präparat; ihre Fresslust und ihr Wohlbefinden waren im Uebrigen nicht gestört. Durch 4 verschiedene Versuche wurde festgestellt, dass das Mercaptol in Gaben von 6 gr. bei dem 25 Pfund schweren Hunde weder eine erregende noch schlafmachende Wirkung besitzt.

Ueber die Ausscheidung der Schwefelsäure vor und während des Versuches gibt die folgende Tabelle Aufschluss:

Datum. 1890.	Harnmenge von 24 Stunden in cbcm.	Spec. Gew.	Ba SO_4 aus 50 cbcm. Harn. gr.	Schwefelausscheidung in 24 Stunden in Form [1]) von Schwefelsäure.	
Febr. 5.	213	1,055	0,3357	0,1966	Mittel der Normaltage 0,189
» 6.	193	1,054	0,3438	0,1824	
» 7.	247,5	1,050	0,3206	0,2182	
	Summa 653,5			Summa 0,5972	

Am 7. Abends erhielt das Thier 6 gr. Mercaptol in Gelatinekapseln. Der Harn der folgenden drei Tage ergab folgende Werthe der Schwefelsäureabscheidung:

Datum. 1890.	Harnmenge von 24 Stunden in cbcm.	Spec. Gew.	Ba SO_4 aus 50 cbcm. Harn. gr.	Schwefelausscheidung in 24 Stunden in Form von Schwefelsäure.	
Febr. 8.	203	1,055	0,3675	0,2051	Mittel 0,1894
» 9.	159	1,052	0,3381	0,1478	
» 10.	231	1,052	0,3393	0,2155	
	Summa 593			Summa 0,5684	

[1]) Da die Aetherschwefelsäuren des Harns immer nur eine Form der Schwefelsäureausscheidung darstellen, sind sie bei den folgenden Versuchen zugleich mit der Schwefelsäure bestimmt worden.

Eine Vergleichung der beiden Beobachtungsreihen zeigt, dass das Mercaptol jedenfalls nicht bis zur Bildung von Schwefelsäure oxydirt worden ist. Die qualitative Untersuchung des Harns ergab, dass derselbe eine organische schwefelhaltige Verbindung enthielt, welche in Wasser sehr leicht löslich und sehr beständig ist. Man wird mit der Annahme wohl kaum fehlgehen, dass diese Substanz, wie nach Eingabe von Sulfonal, nichts anderes als Aethylsulfosäure ist. Ausser dieser Substanz enthielt aber der Harn eine kleine Menge von Sulfonal, welches durch Oxydation des Mercaptols entstanden ist. Der am Tage nach der Eingabe des Mercaptols entleerte Harn wurde eingedampft und mit Aether wiederholt ausgeschüttelt. Beim Verdunsten des Aethers blieb ein krystallinisch erstarrender Rückstand, welcher beim Umkrystallisiren aus heissem Wasser 0,0126 gr. Sulfonal lieferte. Der Schmelzpunkt desselben wurde bei 124° beobachtet, während das reine Sulfonal bei 125° schmilzt.

2. α-Trithioaldehyd

$C_6H_{12}S_3$.

Diese in Wasser so gut wie unlösliche Substanz wird im Darm zwar unvollständig, aber doch in merklicher Menge resorbirt. Der am Tage nach der Eingabe von 6 gr. α-Trithioaldehyd entleerte Harn zeigte ein eigenthümliches Verhalten; in demselben entstand bald beim Stehen ein voluminöser gallertartiger Niederschlag, welcher aus äusserst feinen verfilzten Krystallnadeln bestand. Beim Umkrystallisiren aus viel heissem Wasser wurde dieser Körper in feinen farblosen Nadeln erhalten, welche in kaltem Wasser gar nicht, in Alkohol und Aether sehr schwer, leicht in Natronlauge sich lösten. Aus der alkalischen Lösung wurde durch Säuren die ursprüngliche Substanz wieder abgeschieden. Die Krystalle derselben bleiben beim Erhitzen bis auf 230° unverändert (der α-Trithioaldehyd schmilzt bei 102°), bei höherer Temperatur werden sie unter Bräunung zersetzt, wobei der Geruch von Schwefeldioxyd bemerkt wird. Bei einer Schwefelbestimmung nach Carius ergaben 0,1055 gr. der Substanz 0,2978 gr. $BaSO_4$ entsprechend 38,8 % Schwefel. Zu weiteren Versuchen reichte

die Substanz, welche in nur geringer Menge im Harn auftrat, nicht aus. Bei einem Versuche (nach 6 gr. Trithioaldehyd) wurde nur wenig mehr als 0,1 gr. des Umwandlungsproduktes aus dem Harn gewonnen. Aus seinem Verhalten geht hervor, dass dieser Körper ein saures Sulfon ist, welches durch Oxydation des Trithioaldehyds gebildet wurde. Der Schwefelgehalt und die Eigenschaften desselben stimmen am besten für das Disulfonsulfid, welchem die Formel $C_6H_{12}S_3O_4$ und ein Schwefelgehalt von 39,3 % zukommen.

Die Bestimmungen der Schwefelsäure im Harn vor und während des Versuches ergaben, dass nur ein kleiner Theil des Trithioaldehyds eine völlige Oxydation bis zur Bildung von Schwefelsäure erfahren haben kann, da nach Eingabe der Substanz, welche am 25. Juli Abends erfolgte, eine geringe Steigerung der Schwefelausscheidung eintrat.

Datum. 1890.	Harnmenge von 24 Stunden in cbcm.	Spec. Gew.	$BaSO_4$ aus 50 cbcm. Harn. gr.	Schwefelausscheidung in Form von Schwefelsäure in 24 Stunden.	Im Mittel.
Juli 23.	403	1,023	0,1584	0,1755	0,1815
» 24.	153	1,027	0,1990	0,0837	
» 25.	629	1,021	0,1467	0,2537	
	42	1,040	0,1651	0,0317	
» 26.	399	1,030	0,2129	0,2336	0,2258
» 27.	390	1,023	0,1581	0,1695	
» 28.	455	1,030	0,2192	0,2743	

Harnmenge in cbcm.	Schwefelausscheidung in 3 Tagen in Form von Schwefelsäure.
der 3 Normaltage 1227	0,5446
der 3 Versuchstage 1244	0,6774

3. Thioglycolsäure
$CH_2(SH)COOH$.

5 gr. Thioglycolsäure wurden mit Ammoniak fast neutralisirt und dem Hunde in Kapseln (am 11. Dec.) eingegeben. Da Erbrechen erfolgte, wodurch ein Theil der Sub-

stanz verloren ging, wurden an den beiden folgenden Tagen wieder 2 gr. Thioglycolsäure als Ammonsalz gegeben, welche nicht wieder erbrochen wurden. Bei diesem Versuch — welcher wegen der durch das Erbrechen bedingten Störung nicht ganz quantitativ durchgeführt ist — zeigte sich eine erhebliche Zunahme der Schwefelsäureausscheidung. Von einer der Thioglycolsäure in ihrer Constitution verwandten Substanz, dem Cystin bez. Cysteïn, hat Goldmann vor längerer Zeit gezeigt, dass sie gleichfalls durch den Stoffwechsel zum grossen Theile bis zur Bildung von Schwelsäure oxydirt wird.

Eine andere Wirkung, als dass ihre Salze beim Hunde leicht Brechen erregen, wurde von der Thioglycolsäure nicht beobachtet.

Datum. 1890.	Harnmenge von 24 Stunden in cbcm.	Spec. Gew.	$BaSO_4$ aus 50 cbcm. Harn. gr.	Schwefelausscheidung in Form von Schwefelsäure in 24 Stunden.	Mittel.
Dec. 9.	609	1,023	0,1258	0,2107	0,1687
» 10.	354	1,030	0,1516	0,1476	
» 11. (5 gr. Thioglycolsäure, welche z. Th. erbrochen wurden.)	410	1,022	0,1311	0,1478	
	Summa 1373			Summa 0,5061	
Dec. 12. (2 gr. Thioglycolsäure.)	357	1,022	0,2764	0,2713	0,3129
Dec. 13. (2 gr. Thioglycolsäure.)	546	1,029	0,2576	0,3868	
Dec. 14.	310	1,033	0,3294	0,2808	
	Summa 1213			Summa 0,9389	

Aus dem Mitgetheilten ist ersichtlich, dass gewisse Sulfide im Organismus nicht einer völligen Oxydation unterliegen, während Körper, welche die SH-Gruppe enthalten, durch den Stoffwechsel eine Oxydation bis zur Bildung von Schwefelsäure erfahren.

4. Aethylidendiäthylsulfon

$CH_3CH(SO_2C_2H_5)_2$.

Dass Sulfone, welche in ihrer Constitution dem Sulfonal nahe stehen, ein ähnliches Verhalten, wie diese im Organismus zeigen würden, war von vornherein wahrscheinlich. Ich habe desshalb nur mit einem solchen Körper, dem Aethylidendiäthylsulfon, einen Stoffwechselversuch angestellt. Der Versuch bestätigte die gemachte Voraussetzung, wie die folgende Zusammenstellung zeigt.

Datum. 1890.	Harnmenge von 24 Stunden in cbcm.	Spec. Gew.	Ba SO₄ aus 50 cbcm. Harn. gr.	Schwefelausscheidung in Form von Schwefelsäure in 24 Stunden.	Mittel der Normaltage.
Juni 19.	427	1,027	0,1813	0,2129	0,1798
» 20.	657	1,019	0,1209	0,2184	
» 21.	470	1,015	0,0838	0,1083	
	Summa 1554			Summa 0,5396	

Am 21. Juni Abends erhielt das Thier 6 gr. Aethylidendiäthylsulfon in gröblich gepulvertem Zustande[1]). An den folgenden 3 Tagen wurden die nachstehenden Werthe für die Schwefelsäureausscheidung ermittelt.

Datum. 1890.	Harnmenge von 24 Stunden in cbcm.	Spec. Gew.	Ba SO₄ aus 50 cbcm. Harn. gr.	Schwefelausscheidung in Form von Schwefelsäure in 24 Stunden.	Mittel.
Juni 22.	602	1,020	0,1369	0,2266	0,1850
» 23.	448	1,023	0,1532	0,1887	
» 24.	325	1,025	0,1564	0,1398	
	Summa 1375			Summa 0,5551	

Aus dem Harn vom 22. bis 24. Juni wurden durch Ausschütteln mit Aether und Umkrystallisiren aus heissem Wasser

---

[1]) Die Wirkung der Substanz fiel in die Nachtzeit; sie wurde nicht weiter beobachtet, da über dieselbe Erfahrungen von Kast (Berl. Klin. Wochenschr. 1888, No. 16) und Baumann und Kast schon vorliegen (diese Zeitschr., Bd. 14, S. 56).

0,1211 gr. unverändertes Aethylidendiäthylsulfon, welches bei 74° schmolz (der Schmelzpunkt der ganz reinen Substanz liegt bei 75°), wieder erhalten.

5. Aethylendiäthylsulfon

$$\begin{array}{l} CH_2(SO_2C_2H_5) \\ | \\ CH_2(SO_2C_2H_5) \end{array}$$

Dieses Sulfon[1]) wird im Gegensatz zum Sulfonal und dem ihm isomeren Aethylidendiäthylsulfon durch Alkalien theilweise verseift, indem Aethylsulfinsäure abgespalten wird[2]). Trotzdem fand im Organismus keine Oxydation derselben bis zur Bildung von Schwefelsäure statt. Ein Theil dieses im Uebrigen unwirksamen Sulfons wird, wie Baumann und Kast[3]) bemerkt haben, unverändert wieder ausgeschieden. Die Schwefelsäureausscheidung bei dieser Versuchsreihe, in welcher am 14. Juni 6 gr. Aethylendiäthylsulfon eingegeben worden sind, ist aus folgender Tabelle ersichtlich.

Datum. 1890.	Harnmenge von 24 Stunden in cbcm.	Spec. Gew.	Ba SO₄ aus 50 cbcm. Harn. gr.	Schwefelausscheidung in Form von Schwefelsäure in 24 Stunden.
Juni 12.	605	1,022	0,1460	0,2429
» 13.	642	1,020	0,1251	0,2208
» 14.	503	1,021	0,1338	0,1851
» 15.	498	1,020	0,1202	0,1646
» 16.	955	1,015	0,1026	0,2694
» 17.	372,5	1,021	0,1012	0,1344

Harnmenge von 3 Tagen in cbcm.		Schwefelausscheidung in 3 Tagen in Form von Schwefelsäure.	Durchschnittliche tägliche Schwefelausscheidung in Form von Schwefelsäure.
Vor dem Versuch . .	1750	0,6488	0,2162
Während des Versuches	1825,5	0,5684	0,1894

[1]) Beckmann, Journ. pr. Chem. [2] 17, S. 469.
[2]) Vergl. Otto, Ebend. 30, S. 171 und 321.
[3]) Diese Zeitschr., S. 14, S, 54.

Aus den vorstehenden und den früher[1]) mitgetheilten Versuchen geht unzweideutig hervor, dass die Schwefelsäure, welche unter normalen Verhältnissen im Harn erscheint, ihre Entstehung nicht durch Oxydation schwefelhaltiger Atomcomplexe des Eiweismoleküls, welche Sulfongruppen, Sulfosäurereste, oder einfache Sulfidbindungen enthalten, bedingt wird, sondern nur durch Oxydation von Bindungen des Schwefels, wie sie in der Thioglycolsäure und dem Cystin oder Cysteïn (Goldmann l. c.) enthalten sind, zu Stande kommen kann. Es wird ferner durch die bis jetzt vorliegenden Erfahrungen der Schluss nahe gelegt, dass derjenige Theil des nicht oxydirten Schwefels im Harn, welcher, wie Lépine gezeigt hat, der Einwirkung von Oxydationsmitteln am schwersten zugänglich ist, aus Sulfonen oder Sulfosäuren bestehe. Da erstere im Harn leicht nachweisbar sind, ist die Wahrscheinlichkeit am grössten, dass es sich dabei um Sulfosäuren handle.

Freiburg i. B., Laboratorium von Prof. Baumann.

[1]) Diese Zeitschr., Bd. 17, S. 4.

Druckerei der «Str. N. N.», vorm. H. L. Kayser.